FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 1227

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain GALTIER

Né le 29 Août 1929, à Vincennes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196 2

Contribution à l'étude clinique d'un nouveau sédogène hypnogène le méthyl-2 (chloro-2 phényl)-3 quinazolone-4

(MÉCLOQUALONE)

Président : M. MICHAUX, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain GALTIER

Né le 29 Août 1929, à Vincennes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude clinique d'un nouveau sédogène hypnogène le méthyl-2 (chloro-2 phényl)-3 quinazolone-4 (MÉCLOQUALONE)

Président : M. MICHAUX, Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : LORTAT-JACOB (J.-L.) — *Cochin* : LÉGER (L.) — *Hôtel-Dieu* : PATEL (J.) — *Pitié* : CORDIER (G.) — *Saint-Antoine* : GOSSET (J.) — *Salpêtrière* : SICARD (A.) — *Tenon* : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : LENÈGRE (J.) — *Broussais* : SOULIÉ (P.) — *Cochin* : JUSTIN-BESANÇON (L.); BROUET (G.) — *Hôtel-Dieu* : BARIÉTY (M.) — *Lariboisière* : SÈZE (S. DE) — *Pitié* : DREYFUS (G.) — *Saint-Antoine* : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : LACOMME (M.) — *Foch* (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.* ; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.* ; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.* ; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.* ; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.* ; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Houisset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.* ; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.*; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Humble témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

Gage de ma profonde tendresse.

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur Léon MICHAUX

Professeur de la Chaire de Psychiatrie Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Santé Publique

Qui a bien voulu me faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur P. JACOB

Chef du Service de Médecine de l'Hôpital de Lagny

Qu'il soit assuré de ma gratitude pour sa bienveillance et son précieux enseignement.

A Monsieur le Docteur CORRE

Chef du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital de Lagny

Hommage respectueux et reconnaissant.

La présentation d'un corps nouveau susceptible de manifester des propriétés hypnogènes et sédogènes est devenue de plus en plus complexe en raison du grand nombre de corps synthétisés chaque année.

On trouve une première difficulté dans la classification des corps modificateurs de l'humeur ou de la fonction du sommeil.

D'une manière très générale, on envisage la famille des *médicaments psychotropes* qui peuvent se définir comme des drogues possédant un tropisme psychologique, c'est-à-dire susceptibles de modifier l'activité mentale par :

— une action déprimante ou sédative : les *psycholeptiques ;*
— une action stimulante ou excitatrice : les *psycho-analeptiques* ou *psychotoniques ;*
— une action perturbante ou déviatrice : les *psychodysleptiques.*

Les médicaments psycholeptiques sont les plus importants et les plus nombreux. On les divise en *neuroleptiques* qui diminuent la tension émotionnelle, le tonus mental, qui sont aussi capables de réduire les psychoses sans entraîner de somnolence aux doses usuelles. Par ailleurs, ils provoquent des manifestations d'origine végétative et extra-pyramidale (exemple : dérivés du Rauwolfia, Phénothiazine), *tranquillisants* qui créent un état de désintéressement psycho-affectif sans action narcotique vraie, comme les précédents, mais qui, à l'inverse de ceux-ci, ne sont pas capables de réduire les psychoses et ne provoquent pas de syndrome neurologique.

Enfin, les *hypnotiques* dotés d'une action soporifique, et les *sédatifs* dotés d'une action déprimante, qui sont souvent rangés dans un même groupe dans les traités de thérapeutique, parce que la distinction entre hypnotiques et sédatifs est assez artificielle, les hypnotiques utilisés à dose filée devenant sédatifs et les sédatifs à doses suffisantes favorisant le sommeil.

Parmi eux, une distinction établie par l'usage sépare les hypnotiques barbituriques et les hypnotiques non barbituriques.

Les premiers sont tous dérivés de l'acide barbiturique ou malonylurée découvert en 1863. Ce sont les plus anciens des hypnogènes

et, sans cesse remaniés, les plus nombreux. On les classe selon leur rapidité et leur mode d'action : sédatifs ou narcotiques selon la dose, anticonvulsivants, hypothermisants, répondant à peu près à tous les modes d'action dépressive que l'on peut souhaiter appliquer au système nerveux central, y compris l'anesthésie générale immédiate par la voie intraveineuse. Ils ont rendu des services inappréciables en médecine et en chirurgie. Toutefois, leur toxicité n'est pas négligeable : une dose de 1 gramme de phénobarbital est susceptible de tuer un adulte et leurs actions et effets secondaires sont quelquefois gênants. C'est pourquoi des recherches ont été entreprises pour trouver d'autres substances douées d'action semblable.

Ce sont les seconds : les hypnotiques non barbituriques. Ils furent longtemps incapables de rivaliser avec les premiers, sauf l'hydrate de chloral qui compte encore de nombreux utilisateurs. Mais à partir de 1930, les alcools acétyléniques ont ouvert la voie à des corps doués d'une action hypnotique satisfaisante sans effets secondaires fâcheux et qui se sont multipliés jusqu'à nos jours : dérivés de la dioxopipéridine, parmi lesquels le glutéthimide, et plus récemment amides et uréides, parmi lesquels le méthylchlorophénylquinazolone qui fait l'objet de ce travail.

Ayant reconnu dans la vaste famille des médications psychotropes le corps que nous nous proposons d'étudier, nous pouvons le définir de la manière suivante.

Il s'agit du méthylchlorophénylquinazolone, sous sa dénomination commune : Mécloqualone *.

C'est un psycholeptique non barbiturique doué de propriétés hypnogènes et sédogènes. Comme tous les corps de la même famille, il agit en exerçant une action sélective d'inhibition des structures subcorticales : système réticulaire neuro-diencéphalique et hypothalamus.

A dose filée, c'est un sédogène doué d'une action psycho-somato-résolutive. Il modère la réactivité de l'individu aux contraintes physiques ou psychologiques auxquelles il est soumis.

Une dose plus élevée, unique, et son action hypnogène se manifeste. Il procure très vite un sommeil comparable au sommeil naturel, sans excitation préalable, sans sensation désagréable au réveil.

Ce sont ces deux aspects de l'activité du mécloqualone que nous nous proposons d'étudier.

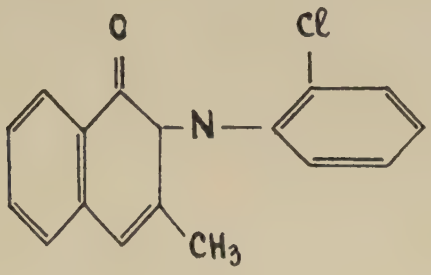
Les expérimentations cliniques ont été pratiquées à l'Hôpital de Lagny (Seine-et-Marne).

(*) *Nubarène* des Laboratoires Diamant.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA MECLOQUALONE

La mécloqualone (dénomination commune) est le méthyl-2 (chloro-2 phényl)-3 quinazolone-4 de formule brute : C_{15} H_{11} Cl N_2O.

Elle répond à la formule développée suivante :



Son poids moléculaire : 270,5

Son point de fusion : 130° C.

C'est une poudre blanche microcristalline, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther éthylique, soluble dans l'éthanol, le méthanol, le benzène et l'acide acétique.

TOXICOLOGIE

La toxicité de la mécloqualone est très faible, comme en fait foi l'expérimentation sur les animaux de laboratoire.

TOXICITE AIGUE

Par voie intra-péritonéale, la DL 50 pour la souris blanche est de 794 mg/kg alors que par voie buccale elle atteint 1.600 mg/kg.

TOXICITE SUBAIGUE

Cinq chiens ont reçu 6 jours sur 7, pendant 1 mois, une dose quotidienne de 50 mg/kg de mécloqualone par voie buccale. Ces chiens ont été observés pendant la période de traitement et pendant les 15 jours qui ont suivi. Tous les animaux ont supporté cette épreuve sans le moindre dommage.

TOXICITE CHRONIQUE

Chez le rat, l'administration quotidienne de 20 mg/kg par voie buccale, 6 jours sur 7, pendant 150 jours, n'a jamais entraîné de troubles de la croissance. La mortalité parmi les animaux traités n'a en aucun cas été accrue par rapport à celle des animaux témoins. L'examen microscopique des différents organes (foie, rate, reins, surrénales, gonades, poumons) n'a fait apparaître aucune modification de structure histologique.

Il n'est jamais apparu non plus de modifications hématologiques.

La mécloqualone, administrée pendant une longue période à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques, a été parfaitement tolérée et s'est montrée dépourvue de toxicité.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA MECLOQUALONE

La mécloqualone possède essentiellement une double action sédogène et hypnogène.

A. — ACTION SÉDOGÈNE

Différents tests sont classiquement utilisés pour apprécier l'action sédogène d'un médicament.

1) TEST DE LA TRACTION

Un fil tendu horizontalement est présenté aux pattes antérieures d'une souris qui est immédiatement lâchée. Si l'animal ne parvient pas à effectuer un rétablissement qui amène au moins une de ses pattes postérieures à accrocher le fil en moins de 5 secondes, il est considéré comme soumis à une action sédative. On détermine la dose DE 50 comme la dose qui empêche le rétablissement de la moitié des animaux un temps déterminé après le test.

Avec ce test :

— DE 50 mécloqualone ..... 43 mg/kg
— DE 50 glutéthimide ..... 70 mg/kg
— DE 50 procalmadiol ..... 140 mg/kg

2) TEST DE LA TIGE TOURNANTE

Sur une tige en bois gratté de 2 cm de diamètre tournant à la vitesse uniforme de 10 tours par minute, divisée en 10 compartiments par des disques opaques qui lui sont solidaires, on dispose 10 souris. Les souris non traitées se maintiennent un temps très long sur la tige et, en tous cas, toujours plus de 300 secondes, durée du test.

On détermine la DE 50 comme dose qui entraîne la chute de la moitié des animaux un temps donné après l'injection.

Avec ce test :

— DE 50 mécloqualone ..... 31 mg/kg
— DE 50 glutéthimide ..... 54 mg/kg
— DE 50 procalmadiol ..... 125 mg/kg

3) TEST DE L'EVASION

Ce test consiste à déposer des souris par lots de 10 dans une boîte parallélépipédique comportant un plan incliné grillagé qui permet aux animaux de s'évader de l'enceinte. L'essai dure 10 minutes. Les souris non traitées sortent toutes dans les délais. On détermine la DE 50, c'est-à-dire la dose qui inhibe la sortie de 50 % des souris dans un temps donné après l'injection intra-péritonéale.

Avec ce test :

— DE 50 mécloqualone ..... 41 mg/kg
— DE 50 glutéthimide ..... 102 mg/kg
— DE 50 procalmadiol ..... 146 mg/kg

4) TEST DE LA CHEMINEE

Ce test consiste à introduire une souris dans un tube de verre de 30 cm de longueur et de diamètre intérieur en fonction du poids de l'animal. Lorsque la souris est parvenue à l'extrêmité du tube, on redresse verticalement ce dernier, ce qui porte l'animal la tête en bas. La souris normale remonte à reculons le long du tube et atteint l'orifice supérieur en moins de 30 secondes. On détermine la DE 50, c'est-à-dire la dose qui inhibe la remontée de 50 % des animaux.

Avec ce test :

— DE 50 mécloqualone ..... 42 mg/kg
— DE 50 glutéthimide ..... 92 mg/kg
— DE 50 procalmadiol ..... 122 mg/kg

5) TEST DE L'OPEN-FIELD

Ce test consiste à déposer un rat « naïf » dans une enseinte circulaire de 1 m de diamètre peinte en noir et éclairée par une source lumineuse unique bien disposée. Six rayons sont peints en blanc à l'intérieur du cercle. L'animal normal disposé dans l'enceinte pendant 3 minutes explore celle-ci dans le plan horizontal et vers le haut, ce qui se traduit par un certain nombre de rayons traversés et par un certain nombre de redressements (ou cabrages) sur les pattes pos-

térieures. Soumis à l'action d'un sédogène, le rat traverse moins de rayons et effectue moins de redressements.

Avec ce test :

— DE 50 mécloqualone :
  — 32 mg/kg pour les rayons traversés
  — 25 mg/kg pour les redressements
— DE 50 procalmadiol :
  — 155 mg/kg pour les rayons traversés
  — 118 mg/kg pour les redressements

Le tableau récapitulatif ci-dessous fait apparaître l'action sédogène de la mécloqualone comparativement à celle de médicaments dont les effets thérapeutiques sont aujourd'hui bien connus.

DE 50 comparées (*exprimées en mg/kg*)
de la mécloqualone, de la glutéthimide et du procalmadiol
pour les différents tests d'action sédative générale

	Mécloqualone	*Glutéthimide*	*Procalmadiol*
Test de la traction	43	70	140
Test de la tige tournante	31	54	125
Test de l'évasion	41	102	146
Test de la cheminée	42	92	122
Test de l'open-field :			
— rayons traversés	32		155
— redressements	25		118

6) ACTION SUR LA MOTILITE DU RAT

Cette action a été étudiée sur le rat « naïf » déposé dans une cage tremblante une demie-heure après administration de mécloqualone *per os*. A partir de 25 mg/kg la motilité des animaux est nettement diminuée, sans être précédée de phénomènes d'excitation comme il est observé avec les barbituriques. Avec 50 mg/kg, dose pourtant non hypnotique, cette diminution de la motilité est extrêmement importante.

7) ACTION SUR LES REFLEXES MEDULLAIRES

Chez le chat spinal à la dose de 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse, la mécloqualone supprime les réflexes polysynaptiques sans modifier les réflexes monosynaptiques (*mephenesin effect*). Dans les mêmes conditions d'expérience, il faut 30 mg/kg de procalmadiol pour obtenir une action identique.

8) POTENTIALISATION DU MEBUBARBITAL CHEZ LA SOURIS

La mécloqualone potentialise le mébubarbital plus que ne le fait le procalmadiol. Cette potentialisation s'effectue en effet avec 36 mg/kg de ce corps contre 66 mg/kg de procalmadiol.

B. — ACTION HYPNOGÈNE

L'action hypnogène a été évaluée chez la souris par le test classique de posture normale ou « *righting reflex* » : l'animal est considéré dans un état d'hypnose lorsque, placé sur le dos, il ne reprend pas sa position normale en moins de 30 secondes.

L'examen des résultats montre qu'avec la mécloqualone :

— l'hypnose s'installe rapidement, *sans phase d'excitation préalable* comme on l'observe avec certains hypnotiques et en particulier les barbituriques ;

— le maximum de l'effet dépresseur se situe 30 à 60 minutes après l'ingestion ;

— le pourcentage d'animaux en hypnose et la durée du sommeil sont fonction de la dose ;

— le retour à l'état de veille ne s'accompagne pas d'effets indésirables désignés par les anglo-saxons sous le nom de « hang-over » (obnubilation au réveil, somnolence, vertiges, etc...) ;

— le coefficient de sécurité, c'est-à-dire le rapport dose toxique/dose hypnotique, est très élevé, il atteint :

$$\frac{DL\ 50}{DE\ 50} = \frac{1,6}{0,1} = 16$$

La valeur de ce rapport confère à la mécloqualone une grande sécurité d'enploi, supérieure à celle de la plupart des hypnotiques et sédogènes. Les valeurs du rapport DL 50/DE 50 s'établissent en effet comme suit :

— Phénobarbital	2
— Chloral	2,3
— Glutéthimide	3
— Procalmadiol	3,3
— Sécobarbital	4
— Mébubarbital	7
— Mécloqualone	16

POTENTIALISATION DE LA MECLOQUALONE PAR LA CHLORPROMAZINE

Cette potentialisation a été étudiée chez des souris. On a constaté que la mécloqualone est potentialisée de façon importante par la chlorpromazine et surtout que cette potentialisation est caractérisée par le fait qu'elle s'observe avec des doses extrêmement faibles de neuroplégique.

C. — ACTIONS ACCESSOIRES

1° La mécloqualone exerce une action anti-convulsivante très nette chez le rat vis-à-vis de l'électro-choc, moins nette chez la souris vis-à-vis du pentétrazol et de la strychnine.

2° On a constaté par ailleurs que la mécloqualone présentait une certaine action anti-tussive (mise en évidence chez le cobaye et le chat), anti-inflammatoire (étudiée chez le rat) et faiblement analgésique.

3° Enfin, l'expérimentation animale a montré l'absence d'effets secondaires fâcheux : la mécloqualone n'influence pas le rythme cardiaque et n'entraîne pas de modifications tensionnelles. Elle n'est pratiquement pas dépresseur respiratoire aux doses thérapeutiques, elle n'est pas ganglioplégique et n'exerce aucune action sur la plaque motrice. Son action sur la fibre lisse est négligeable.

De ces études expérimentales on a déduit pour l'expérimentation clinique la *posologie* suivante :

— *Thérapeutique à visée sédogène* : 0,15 g à 0,45 g par jour à doses filées ;

— *Thérapeutique à visée hypnogène* : 0,15 g à 0,30 g en une seule prise le soir.

Cette expérimentation clinique a été effectuée avec les *présentations* suivantes :

— *Comprimés* sécables dosés à 0,15 g de principe actif ;

— *Suppositoires* dosés à 0,20 g de principe actif.

ACTIVITE HYPNOGENE DE LA MECLOQUALONE

Notre propos était donc ici d'expérimenter l'activité hypnogène de la mécloqualone.

Nous voulions que cette expérimentation soit la plus vaste possible car nous pensons qu'en ce domaine il faut faire état d'assez d'observations pour présenter des résultats chiffrés dont le nombre permette de dégager un pourcentage de réussite (ou d'échec) qui soit suffisamment éloquent.

En effet la fonction du sommeil, dans sa banalité, est très difficile à concevoir. Nous rappellerons seulement ici qu'elle apparaît comme l'interruption temporaire des fonctions de la vie de relation portant sur les activités sensorielle, motrice et psychique, sans interruption de la vie végétative ; qu'elle revêt une importance capitale puisque sa privation entraîne la mort à brève échéance ; et enfin que son mécanisme est encore imparfaitement connu, aussi bien dans son apparition que dans sa fonction de restauration. Quant aux modalités d'action des médications hypnogènes quelles qu'elles soient il faut bien reconnaître qu'elles n'ont pas été complètement élucidées.

Voilà donc une fonction vitale dont le mécanisme intime n'est pas complètement connu et sur laquelle on a agi par des médications dont les points d'impact ne sont pas complètement déterminés. C'est par ailleurs une fonction variable en durée et en intensité avec un grand nombre de facteurs comme l'âge, les saisons, les climats ; influencée par beaucoup de facteurs encore, comme les conditions de vie, l'ambiance où elle s'exerce, l'état de santé physique et moral des sujets, etc...

Devant cette complexité nous avons décidé de considérer, atteint de troubles du sommeil, tout malade dont la fonction du sommeil s'avérait, en valeur absolue, très inférieure à ce qu'elle doit être normalement.

Nous n'avons pas cherché à déterminer et à classer les causes diverses qui pouvaient être à l'origine de ce trouble, ni s'il s'agissait d'insomnies du début de la nuit, ou de réveils répétés, ou de réveil prématuré. Nos moyens ne nous permettaient d'ailleurs pas de le faire.

Mais nous avons obtenu des Médecins-Chefs des Services de l'Hôpital de Lagny (Seine-et-Marne) : Messieurs le Docteur JACOB (Médecine, Pédiatrie, Hospice); les Docteurs BARTHES et MARTIN (Chirurgie); le Docteur ROSE (Pneumophtisiologie); le Docteur PONSON (Maternité); le Docteur SURRUGUE (Ophtalmologie); le Docteur HANOUNE (Radiologie); le Docteur PUIG (Stomatologie); le Docteur LONGEAU-DESBROSSES (Oto-Rhino-Laryngologie); le Docteur WESSELY (Dermatologie); que nous assurons ici de notre reconnaissance et de nos sentiments respectueux, l'autorisation d'administrer la mécloqualone à tous les cas d'insomnie qui pouvaient se manifester dans leur Service.

Usant de cette autorisation, nous avons pu, résidant à l'Hôpital de Lagny, traiter à la mécloqualone 145 malades : enfants, adultes et vieillards des deux sexes, relevant donc de tous les services et présentant par ailleurs les affections les plus diverses.

Ces malades étaient reconnus grâce à l'aimable participation du Service infirmier de nuit après constatation de troubles du sommeil sévères et durables. Après lecture de leur dossier et de leur feuille de maladie, ils étaient mis à la mécloqualone au moment du coucher, soit sous sa forme comprimés à la dose de 0,30 g en une seule prise (2 comprimés à 0,15 g), soit sous sa forme suppositoires : un suppositoire dosé à 0,20 g (1/2 dose en pédiatrie).

Les résultats étaient consignés par le Service de garde avant son départ à 6 heures du matin. Ils étaient réputés bons si le sommeil n'avait pas été interrompu ; moyens quand le sommeil avait été interrompu mais séparé par des intervalles de repos réparateur ; nuls quand on n'avait pas noté d'amélioration à l'état antérieur.

L'administration du médicament n'était accompagnée d'aucun commentaire sur son espèce, sa qualité ou sa nouveauté. D'une manière à peu près générale, l'opinion personnelle des malades était en accord avec l'appréciation écrite des infirmières sur les résultats obtenus. Nous n'avons retenu que cette appréciation, considérant que ce personnel infirmier qualifié, tenu au courant de nos intentions, était parfaitement capable de toute l'objectivité nécessaire.

Ainsi définis, les résultats se présentent de la manière suivante :

Services	Nombre de cas	Résultats		
		Bons	*Moyens*	*Nuls*
Hospice	27	10	10	7
Médecine	25	19	4	2
Chirurgie	33	21	7	5
Pneumo-phtisiologie ..	21	12	5	4
Maternité	9	5	3	1
Spécialités	18	11	5	2
Pédiatrie	12	9	3	0
Total :	145	87	37	21

Rapportés aux formes et aux doses employées, c'est-à-dire 2 comprimés à 0,15 g (soit 0,30 g) en une seule prise ou un suppositoire à 0,20 g, les résultats apparaissent comme suit :

	Cas	Résultats		
		Bons	*Moyens*	*Nuls*
0,30 g (comprimés)	54	18	20	16
0,20 g (suppositoires)	91	69	17	5

Enfin, il a semblé bon de noter que :

— sur *87 bons résultats,* 31 ont été obtenus après échec d'un autre sédogène ;

— sur *37 résultats moyens,* 16 ont été obtenus après échec d'un autre sédogène ;

— sur *21 résultats nuls,* 13 ont été observés après échec d'un autre sédogène.

Ces chiffres permettent de tirer de cette expérimentation un certain nombre de conclusions.

Premièrement, on peut considérer que le *pouvoir hypnogène* de la mécloqualone est *très élevé.*

Nous n'avons pas trouvé d'éléments de comparaison utiles avec l'activité des autres hypnogènes d'emploi courant. Mais compte tenu de l'originalité de la fonction du sommeil, sur laquelle nous avons mis l'accent plus haut, et considérant les doses réellement faibles de mécloqualone qui ont été administrées, nous avons été agréablement surpris à la lecture des résultats de constater que sur un nombre relativement élevé de cas, nous pouvions faire état de :

— Bons résultats : 60 %.
— Résultats moyens : 25,5 %.
— Echecs : 14,5 %.

Ces résultats bruts appellent d'ailleurs quelques commentaires.

En effet, nous n'avons pas voulu reproduire 145 observations individuelles. La diversité des services où les malades ont été choisis, implique d'ailleurs que les facteurs déterminant l'insomnie étaient très différents. Différents en espèce et dans chaque espèce différents en degré. Certains cas pouvaient être rapportés à des causes banales et d'autres à des causes majeures. C'est ainsi que furent traités, sur constatation de troubles du sommeil réels, des malades gênés par les bruits de la salle commune, mais aussi des malades présentant des syndromes hyperalgiques en rapport avec des néoplasies et, entre ces extrêmes, tous les stades intermédiaires qu'on peut observer dans un hôpital desservant un secteur démographique important.

Toutefois, l'examen des résultats obtenus dans les différents services, pris en particulier, permet plusieurs constatations.

Le pourcentage de résultats moyens ou nuls rapporté à l'ensemble des cas traités dans chaque service est relativement plus élevé en chirurgie, en pneumophtisiologie et à l'hospice de vieillards.

Nous pensons cependant que cette moyenne, comparativement moins bonne, plaide en faveur de la mécloqualone pour plusieurs raisons, car :

— en ce qui concerne la chirurgie, la gravité moyenne des causes d'insomnie était réellement très élevée ;
— en ce qui concerne la pneumophtisiologie et l'hospice, le recrutement des malades n'était vraiment pas en notre faveur, étant surtout constitué de tarés, de chroniques, insomniaques habituels, et c'est dans cette catégorie que figure la plus grande partie des traitements entrepris après échec d'autres substances hypnogènes.

A l'opposé, les résultats moyens ou nuls sont relativement plus bas en médecine, pédiatrie, spécialités et maternité, pour des raisons inverses : gravité moyenne des causes d'insomnie plus basse et meilleur recrutement, surtout constitué de malades présentant des épisodes aigus sur un terrain souvent assez bon.

Tout ceci semble nous autoriser à croire que ce travail donne une bonne représentation de l'insomnie dans le terme moyen de ce trouble, et que les résultats que nous avons enregistrés donnent une bonne démonstration de l'activité hypnogène de la mécloqualone.

Signalons pour être complet :

— Qu'en pédiatrie, l'expérimentation n'a porté que sur des enfants du deuxième âge. Mais après constatation de très bons résultats avec des doses très faibles (0,15 g dans la forme comprimé et 0,10 g dans la forme suppositoire) et sans aucun inconvénient, ce n'est que la durée de cette étude qui nous a empêché d'étendre plus largement nos essais.

— Qu'à la maternité l'expérimentation n'a porté que sur des troubles du sommeil pendant les suites de couches.

POUR CONCLURE

Après avoir administré la mécloqualone dans des conditions aussi démonstratives que possible, avec autant de rigueur que le permettaient nos moyens, comme nous nous en sommes expliqués dans cet exposé, nous pensons que cette substance peut être considérée comme une médication *hypnogène de premier rang.* Les résultats chiffrés en font foi, nous les rappellerons :

— Bons résultats : 60 %.
— Résultats moyens : 25,5 %.
— Echecs : 14,5 %.

Très rapidement, sans excitation préalable, la mécloqualone a procuré un sommeil comparable au sommeil physiologique. Les résultats se sont montrés durables, ils ont été obtenus avec des *doses très faibles* pour une substance dont le coefficient thérapeutique est très élevé. Ils n'ont jamais été accompagnés du plus petit inconvénient, jamais de sensation désagréable au réveil.

Notons, pour terminer que dans les limites de cette étude, nous n'avons jamais augmenté les doses dans le cas de résultats moyens ou nuls, ce qui ouvre la perspective de résultats encore meilleurs en testant la susceptibilité individuelle de chaque malade.

Signalons enfin que les résultats font ressortir une supériorité d'action de la mécloqualone administrée dans sa forme suppositoire. Ce qui peut laisser entendre que l'absorption de cette substance serait meilleure par cette voie.

Cette expérimentation n'a fait apparaître chez les malades aucun trouble digestif, aucune réaction allergique, aucune altération de la numération globulaire et de la formule sanguine.

ACTIVITE SEDOGENE DE LA MECLOQUALONE

ACTIVITÉ SÉDOGÈNE EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Grâce à la bienveillante compréhension et à l'aide précieuse de Monsieur le Médecin-Chef du Service de Médecine de l'Hôpital de Lagny (Seine-et-Marne), nous avons pu nous livrer à l'expérimentation clinique de la mécloqualone en ce qui concerne son activité sédogène dans le domaine de la pathologie générale.

Nous avons traité par la mécloqualone tous les cas qui nous semblaient justiciables d'une médication sédogène. Dans le but d'apporter une contribution utile, si modeste soit-elle, à l'essai thérapeutique de cette substance, nous nous sommes efforcés d'administrer la mécloqualone dans les conditions les plus démonstratives : en cherchant des faits cliniques réels et évidents sur quoi juger l'influence de cette substance, en l'administrant toujours seule, sans médication concurrente. Dans l'appréciation des résultats, nous nous sommes efforcés, malgré la difficulté de l'entreprise, de n'attribuer à la mécloqualone que ce qui lui devenait en propre.

A la fin de cette expérimentation, le dépouillement des observations que nous avons recueillies, fonction du matériel dont nous disposions, a fait apparaître un certain nombre de séries correspondant à des cas cliniques identiques ou voisins. Ce sont ces séries que nous présenterons en premier lieu.

La mécloqualone et les troubles psycho-moteurs d'origine éthylique

La mécloqualone a été administrée à une série de malades éthyliques confirmés, d'âge divers, *présentant tous des signes majeurs d'intoxication alcoolique chronique :* gastrite, hépatomégalie douloureuse, cirrhose, ascite, polynévrite des membres inférieurs avec toujours des tests hépatiques gravement perturbés.

Par ailleurs, ces malades ont été choisis parce qu'ils *présentaient en outre des signes neurologiques d'origine centrale* allant des troubles du caractère ou du sommeil jusqu'à l'obnubilation, les bouffées délirantes et l'excitation psycho-motrice grave faisant craindre l'apparition d'un délire alcoolique aigu.

(*Les cas de* delirium tremens *ont été écartés d'emblée* car il n'existe pas jusqu'ici de forme d'introduction parentérale de la mécloqualone.)

Tous ces malades ont reçu au début du traitement la dose de 0,45 g de mécloqualone à dose filée, soit 1/2 comprimé 6 fois par jour. Les résultats ont été franchement bons et il a été possible de réduire la dose de moitié très rapidement sans observer de rechute.

Ce traitement a été mis en œuvre dès l'admission des malades, après l'examen d'entrée, ou bien chez des malades hospitalisés qui entraient en phase d'excitation psycho-motrice après sevrage ou épisode morbide intercurrent.

Dans les deux cas, la mécloqualone a été administrée *sans aucune autre substance sédogène concurrente.*

• OBS. N° 1 : *M. Tou... Lucien,* terrassier de 57 ans

Entré le 17 septembre 1962.

Cirrhose éthylique ascitique, trémulant, agitation, agressivité verbale, troubles du sommeil.

Etat général relativement bon, pas de troubles digestifs notables.

Examens complémentaires satisfaisants, sauf les tests hépatiques.

Apaisé immédiatement par *0,45 g de mécloqualone à dose filée, par jour 4 jours — 1/2 dose de consolidation les 8 jours suivants.*

Par la suite, régression de l'ascite par Cortancyl, diurétiques sulfamidés, extraits hépatiques intraveineux, vitaminothérapie.

Vingt jours après l'admission, *part en maison de convalescence* en bon état.

• OBS. N° 2 : *M. Ron... Georges,* 47 ans

Entré le 15 septembre 1962.

Imprégnation éthylique ancienne, malade en mauvais état général, dénutri.

Troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs (discrets) avec confusion, agitation, fugues répétées hors du service.

Très bons résultats avec *mécloqualone 0,45 g par jour pendant 8 jours et 1/2 dose les 8 jours suivants.*

(Extraits hépatiques. Vitaminothérapie.)

Part 15 jours après l'admission pour une *maison de convalescence,* calmé, conscient, en assez bon état.

• OBS. N° 3 : *M. Sua... Henri,* 62 ans

Entré le 7 août 1962.

Episode éthylique subaigu. Fond d'intoxication ancienne.

Hépatomégalie majeure avec troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs. Confusion. Agitation sérieuse avec paroxysme vespéral.

Progressivement amélioré par *mécloqualone 0,45 g par jour — dose filée pendant 15 jours — passé à 1/2 dose ensuite.*

Les troubles de la marche n'ont pas régressé malgré une vitaminothérapie intensive. Mais ce malade, parfaitement *calmé, a pu être transféré* dans un service de chroniques.

• OBS. N° 4 : *M. Sch... Louis,* 43 ans

Entré le 21 septembre 1962.

Imprégnation éthylique ancienne. Mauvais état général. Apparition récente d'une lame d'ascite dans les flancs.

Agitation. Hyperexcitabilité. Hyperémotivité.

(Ancien prisonnier de guerre. Cas social. Tendance au suicide.)

Retour au calme avec *mécloqualone 0,45 g par jour pendant 8 jours et 1/2 dose les jours suivants.*

Concurremment, régression rapide de l'ascite par Cortancyl, diurétiques sulfamidés, extraits hépatiques intraveineux, vitaminothérapie.

Passé le 30 septembre 1962 dans un service spécialisé pour cure de désintoxication, réadaptation à la vie sociale.

• OBS. N° 5 : *M. Bri... Roland,* 51 ans

Entré le 21 septembre 1962.

Ethylique ancien. Gastralgie. Dénutrition. Troubles sensitivo-moteurs frustes des membres inférieurs.

Confus. Agité. Avec logorrhée. Hyperactivité. (Refait perpétuellement son lit.)

Parfaitement calmé avec *mécloqualone 0,45 g par jour pendant 4 jours et 1/2 dose les 8 jours suivants.*

Régression rapide des autres signes par vitaminothérapie intense, extraits de foie buvables.

Sort le 2 octobre 1962 en aussi bon état que possible.

• OBS. N° 6 : *M. Che... Alfred,* 63 ans

Entré le 11 septembre 1962.

Intoxication éthylique ancienne avec apparition récente de cirrhose, ascite, œdème des membres inférieurs et des bourses.

Troubles psychiques sévères. Voies de fait sur le personnel et les autres malades.

Retour à un comportement normal avec *mécloqualone 0,45 g par jour pendant 10 jours.*

Régression des signes physiques par Cortancyl, diurétiques sulfamidés, vitaminothérapie, extraits de foie, extraits hépatiques par voie parentérale.

Par la suite, *mécloqualone 0,22 g par jour* (soit 1 comprimé 1/2), traitement d'entretien qui permet son transfert dans un service de chronique.

• OBS. N° 7 : *M. Cur... François,* 41 ans

Entré le 15 septembre 1962.

Hématémèse abondante. Collapsus. Anémie grave à 1.500.000 globules rouges Gastrite éthylique ancienne avec signes radiologiques connus depuis deux ans.

Après transfusion, sort de son collapsus dans un état d'agitation intense faisant craindre le délire aigu.

Disparition de l'état d'agitation en 48 heures avec *mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée.* Traitement poursuivi *8 jours.*

Sort le 28 septembre 1962 en bon état avec hépatothérapie et pansement gastrique.

• OBS. N° 8 : *M. Deg...-Uom...,* maçon, 31 ans

Entré le 19 septembre 1962.

Intoxication alcoolique récente, massive, chez un déprimé.

Ramassé sur la voie publique pendant une crise hypertonique épileptiforme d'origine alcoolique.

A l'entrée, phase dépressive. Un E.E.G. montre des altérations diffuses du tracé.

Mis immédiatement à la *mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée.* Malgré ce traitement, apparaissent le lendemain des petits paroxysmes chez un malade absent. La dose de mécloqualone est portée à 0,60 g pour ce jour (on se prépare à y adjoindre Curéthyl et Largactil). Mais 48 heures après l'admission, tout rentre dans l'ordre. La dose de mécloqualone est diminuée progressivement à 0,22 g par jour (soit 1 comprimé 1/2). L'épisode aigu n'a laissé aucune trace 8 jours plus tard.

Le malade est passé dans un service spécialisé pour cure de désintoxication.

• OBS. N° 9 : *M. Alb... Serge,* 35 ans

Entré le 31 août 1962.

Ethylique impénitent malgré son âge. Plusieurs hospitalisations antérieures pour épisodes alcooliques subaigus. Porteur de séquelles d'atteinte neurologique : névrite optique et troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs considérés comme irréversibles.

Agressivité. Agitation avec paroxysme vespéral. Insomnies. Cris nocturnes.

Mis d'emblée à la *mécloqualone 0,45 g pendant 15 jours à dose filée.* Amélioration progressive notable. Résultats satisfaisants. Suffisamment calme pour être passé le 20 septembre 1962 dans un service spécialisé pour tentative de récupération sociale.

CONCLUSION

Sur 9 cas de troubles psycho-moteurs en rapport avec une intoxication alcoolique qui ont été choisis parce qu'ils comportaient une indication certaine à l'administration d'une médication sédogène, *les résultats* obtenus avec la mécloqualone se sont avérés *très bons* puisqu'ils ont permis d'obtenir *très rapidement* le retour à un *comportement acceptable* dans la totalité des cas.

Fait assez significatif si l'on considère qu'il s'agissait de sujets réellement tarés ayant tous subi une ou plusieurs hospitalisations antérieures, tous traités en plusieurs occasions par leur médecin traitant et chez qui les médications sédogènes n'avaient apporté que des résultats imparfaits.

Tous ces malades ont été suivis régulièrement : prise quotidienne de la tension artérielle, numération-formule sanguine, urée, glycémie au début et à la fin du traitement. Pendant ce dernier, ces examens n'ont traduit aucune modification notable. Par ailleurs, on n'a observé aucun accident d'intolérance digestive ni aucun accident allergique.

Mécloqualone et pathologie respiratoire

La mécloqualone a été administrée à 3 malades présentant des dyspnées.

En fait, l'expérimentation a porté sur un plus grand nombre de cas qui ont tous bien réagi au traitement et sans aucun inconvénient. Mais en analysant les résultats, nous avons constaté que la plupart d'entre eux présentaient des causes physiques capables d'expliquer une dyspnée et que la suppression de ces causes suffisait à expliquer l'amélioration de leur état.

Bien que l'action de la mécloqualone semble avoir eu une influence favorable sur l'évolution de ces cas, nous avons préféré les écarter pour ne retenir que 3 cas où la dyspnée était associée à un état anxieux dont la disparition a coïncidé avec l'amélioration des troubles respiratoires.

• OBS. N° 1 : *M. Lac... Gabriel,* 48 ans, agent d'affaires

Entré le 31 août 1962.

Malade obèse (125 kg pour 1,68 m). Gros mangeur, gros buveur. Poussée d'insuffisance cardiaque, hépatomégalie, ascite, œdème des membres inférieurs, compliquée d'une poussée d'hyperglycémie apparue au décours d'un traitement amaigrissant par les thyroïdiens de synthèse.

Le malade présente une dyspnée intense, sans épanchement thoracique et une très grande anxiété avec insomnie, agitation permanente, cris, larmes et gémissements.

Une ponction d'ascite de 4 litres, la réduction des troubles cardiaques par la digitaline, de l'hyperglycémie par l'insuline et des œdèmes par la mercaptomérine, donc le retour à un état meilleur (si ce n'est la dyspnée rebelle aux théophyllines et vraisemblablement liée à l'obésité) ne calme pas ce malade.

Echecs successifs du Gardénal, du procalmadiol, du Largactil.

La mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée le ramène au calme en 48 heures, avec récupération du sommeil.

Sort le 28 septembre 1962 stabilisé, avec une dyspnée très modérée. 0,22 g, soit 1 comprimé 1/2 de mécloqualone en dose filée : traitement d'entretien.

• OBS. N° 2 : *M. Kol... Lucien,* 48 ans

Entré le 13 septembre 1962.

Rétrécissement mitral serré, post-rhumatismal, cœur mitral radiologique et électrique, hépatomégalie, épanchement pleural discret, permanent depuis plusieurs

années avec dyspnée. Souvent hospitalisé pour poussées d'insuffisance cardiaque. Cause de l'hospitalisation actuelle.

Ponction de plèvre à droite : 1.000 ml. Digitaline, diurétiques le soulagent immédiatement.

Essoufflement permanent. Malade hyperémotif. Anxieux obsédé par l'idée de la mort (a refusé plusieurs fois l'intervention chirurgicale).

La *mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée* amène en 4 jours une quiétude d'esprit qu'on n'avait jamais pu obtenir avec les médications sédogènes courantes et conjointement une amélioration très nette de la dyspnée avec récupération du sommeil.

Sort le 30 septembre 1962 : la poussée d'insuffisance cardiaque est jugulée, l'amélioration de l'anxiété et de la dyspnée semble durable ; 0,22 g (1 comprimé 1/2) de mécloqualone par jour comme traitement d'entretien.

• OBS. N° 3 : *M. Pl... Pierre,* 37 ans, berger

Entre le 20 septembre 1962.

Crise de dyspnée brutalement apparue. Symptôme isolé. Aucun signe clinique ou biologique d'accompagnement. Plusieurs épisodes semblables antérieurs. La recherche d'un asthme a été mise en œuvre chaque fois (y compris la sensibilité aux allergènes en rapport avec les bêtes dont il a la garde). On n'a jamais trouvé aucun élément en faveur de ce diagnostic.

En fait, ces épisodes semblent liés à des émotions : disputes ou vente des troupeaux auxquels il semble s'attacher outre mesure. Psychisme très particulier.

Mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée : disparition de tous les troubles. Arrêt de 24 heures : rechute. Remis au traitement pendant 3 jours : cessation définitive des troubles respiratoires. Pendant les précédentes hospitalisations, on note de mauvais résultats avec les théophyllines et les sédogènes courants, des crises beaucoup plus prolongées. Sort le 28 septembre 1962 guéri.

CONCLUSION

Les 3 cas qui ont été retenus ont bien réagi à l'administration de mécloqualone.

— Dans 2 cas, on a noté de bons résultats après échec d'autres sédogènes.

— Dans 1 cas, la suspension du traitement a été suivie d'une rechute.

Dans les 3 cas, la régression des phénomènes psychiques a coïncidé avec l'amélioration des signes physiques, corroborant l'impression clinique d'une relation entre les deux ordres de faits.

Aucun accident allergique ou digestif n'a été constaté pendant ces traitements.

Mécloqualone et pathologie cardio-vasculaire

I. — PRÉCORDIALGIES

La mécloqualone a été administrée à 4 malades présentant des précordialgies. Cas sérieux puisque leurs symptômes pouvaient être rapportés à des affections coronariennes antérieures.

Mais, ici encore, un état anxieux était associé aux manifestations douloureuses chez ces malades bien connus du Service, plusieurs fois hospitalisés et soumis pendant la durée de ce traitement à une surveillance étroite du point de vue clinique, biologique et électrocardiographique.

- OBS. N° 1 : *M. Mag... René,* 58 ans

Entré le 4 août 1962.

Infarctus myocardique en 1961. Depuis cet accident, précordialgies permanentes rebelles à toutes les thérapeutiques. Hospitalisé plusieurs fois pour cette cause par crainte de rechute. Cependant, bonne consolidation. A chaque hospitalisation, un nouveau bilan, la mise en observation ne montrent aucun élément nouveau.

Il s'agit d'un malade terriblement anxieux qui n'a voulu reprendre aucune activité depuis son accident.

Après nouveau bilan qui montre un état inchangé, on donne *la mécloqualone 0,45 g à dose filée pendant 8 jours* qui amène rapidement la disparition des douleurs thoraciques, puis demi-dose les jours suivants avec les mêmes résultats. L'arrêt du traitement coïncide avec la réapparition des douleurs. Sort le 25 septembre 1962.

- OBS. N° 2 : *M. Doe... François,* 40 ans

Entré le 24 juillet 1962.

Infarctus myocardique en octobre 1961. Observation superposable à l'observation précédente : précordialgies permanentes, en dehors de signes d'évolutivité, motivent plusieurs hospitalisations, rebelles à toutes thérapeutiques, sédogènes y compris.

Il s'agit aussi d'un anxieux qui n'exerce plus aucune activité. Devient un cas social (grande famille à charge).

Mécloqualone 0,45 g à dose filée pendant 8 jours. Disparition des douleurs, résultats maintenus avec 1/2 dose. L'arrêt du traitement les fait réapparaître.

Sort le 30 août 1962, dirigé vers un service de convalescents.

• OBS. N° 3 : *M. Roc... Charles*, 32 ans

Entré le 14 septembre 1962.

Se plaint de précordialgies. Adressé par son médecin pour mise en observation. Un bilan complet ne montre aucun élément en faveur du diagnostic d'infarctus du myocarde. Malgré son jeune âge, on évoque la possibilité de douleurs angineuses.

Il s'agit d'un anxieux avec une petite note d'imprégnation éthylique.

Après échec des vaso-dilatateurs coronariens et des sédogènes courants, *la mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 4 jours* amène la disparition des troubles. Résultat maintenu avec 1/2 dose les jours suivants. L'arrêt du traitement les fait réapparaître.

Sort le 3 octobre 1962.

• OBS. N° 4 : *M. Jun...*, 77 ans

Entré le 4 septembre 1962.

Malade en assez bon état, porteur d'une insuffisance ventriculaire gauche bien tolérée, se plaint de précordialgies.

On pratique un bilan qui ne montre aucun signe en faveur d'infarctus myocardique.

L'anamnèse montre que ces symptômes douloureux apparaissent quand le malade a « des ennuis ». Malade hyperémotif ; actuellement, sa femme est hospitalisée dans un service de chirurgie pour y subir une intervention sérieuse.

Après échec des sédogènes courants, mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours amène la régression des troubles. Résultat maintenu les jours suivants avec 1/2 dose. L'arrêt du traitement les fait réapparaître bien que la guérison de sa femme soit assurée.

Sort le 28 septembre 1962.

CONCLUSION

Sur 4 cas de précordialgies que l'on pouvait peut-être rapporter à des troubles coronariens étant donné le passé cardiaque des malades, mais où le facteur neurogène semblait dominant, l'administration de mécloqualone a apporté une amélioration très satisfaisante qui n'a pas persisté après l'arrêt du traitement.

On peut donc légitimement penser que le facteur psychique était responsable de leurs troubles et que les résultats obtenus sont imputables à l'action sédogène de la mécloqualone.

On notera que, malgré la bonne réussite du traitement, ces malades n'ont pas été mis à un traitement d'entretien, car il s'agissait de malades porteurs de lésions cardiaques vraies, et nous avons pensé qu'en dehors d'une surveillance médicale étroite, il n'était pas souhaitable de supprimer des symptômes pouvant servir de signes d'alarme en cas d'une aggravation éventuelle de leur cardiopathie.

Ces faits n'en démontrent pas moins l'action réelle de la mécloqualone sur les douleurs thoraciques précordiales sans préjuger des réserves qu'on peut faire sur l'inconvénient de supprimer la sensation subjective de signes qui revêtent une si grande valeur en pathologie cardiaque.

Notons enfin que ces traitements n'ont entraîné aucune intolérance digestive, aucune réaction allergique ou altération de la numération globulaire et de la formule sanguine.

II. — DOULEURS DES ULCÈRES DE JAMBE

Nous n'avons vu par ailleurs aucun inconvénient à administrer la mécloqualone à 3 malades qui présentaient des douleurs accompagnant des poussées évolutives d'ulcères de jambe.

Ici encore, nous avons retenu ces cas parce qu'il s'agissait de malades chroniques déjà hospitalisés antérieurement pour des épisodes semblables, qui étaient porteurs de lésions réputées rebelles aux thérapeutiques médicales (ou chirurgicales) et qui, acceptant mal leur état, présentaient en outre des troubles du caractère : anxiété, irritabilité, insomnie.

• OBS. N° 1 : *M. Gen... Pierre,* 66 ans

Entré le 17 août 1962.

Ulcères de la face antéro-interne au tiers inférieur des deux jambes, évoluant depuis quinze ans avec une rechute par an an en moyenne, chez qui on n'avait jamais pu obtenir que des résultats partiels ou peu durables par les thérapeutiques médicales de la lésion et du terrain ou chirurgicales (deux greffes cutanées exclues). Douleurs permanentes.

Actuellement rechute. La participation artérielle et l'atteinte de la corticale osseuse, déjà connues, sont revues par prise des oscillations et radiographies. Les ulcères sont peu infectés, mais les lésions trophiques associées sont au maximum avec œdème important.

Comme pour les épisodes précédents, recrudescence des douleurs à type de crampes, permanentes, à paroxysme nocturne. Atteinte de l'état général par anorexie, insomnie, à laquelle s'ajoute une très grande irritabilité.

L'examen du dossier montre que pendant les hospitalisations précédentes, les sédogènes n'ont eu aucun effet favorable sur son état, sauf les opiacés.

Mis à la *mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours,* puis 1/2 dose les jours suivants : amélioration progressive des douleurs et de l'humeur.

Sort le 29 août 1962 avec une cicatrisation précaire, mais projection douloureuse très améliorée et transformation radicale de l'humeur.

• OBS. N° 2 : *M. Tri... Marcel,* 56 ans

Entré le 4 septembre 1962.

Observation superposable à la précédente, mais ulcère unique (jambe droite) apparu il y a douze ans. Même terrain. Même gravité des lésions trophiques. Mêmes difficultés des mêmes thérapeutiques. Douleurs permanentes, intolérables au moment des poussées évolutives.

Malade anxieux, agité, irritable, insomniaque. Rien ne le calme. Atteinte de l'état général.

Mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours, puis 1/2 dose les jours suivants. Retour à un comportement normal.

Sort le 30 septembre 1962, stabilisé une nouvelle fois.

• OBS. N° 3 : *M. Duc... Félix,* 82 ans

Entré le 8 septembre 1962.

Ulcère de jambe droite très ancien, très étendu, ulcération torpide traînante, surinfectée en permanence. Trophicité dégradée, déformation de l'os sous-jacent. Par ailleurs, malade en excellent état général, compte tenu de son âge.

Actuellement, poussées évolutives. Douleurs très intenses entraînant chez ce vieillard une rupture de l'équilibre psychique : confus, pusillanime, agité, insomniaque.

Après échec des sédogènes courants, *mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours,* puis 1/2 dose les jours suivants.

Sort le 4 octobre 1962, douleurs tolérables, récupération du sommeil, retour au comportement habituel.

CONCLUSION

Sur 3 cas de phénomènes douloureux associés à des ulcères de jambe et choisis parce qu'ils entraînaient des troubles du sommeil et du caractère, la mécloqualone à dose moyenne a amené de bons résultats : retour à un comportement normal et abaissement du seuil de la douleur. Ces traitements n'ont entraîné aucun accident digestif, réaction allergique, altération de la numération globulaire et de la formule sanguine.

Mécloqualone et les séquelles des hémiplégies

La mécloqualone a été administrée à 3 malades hémiplégiques choisis parmi un grand nombre de cas, parce qu'ils présentaient des séquelles douloureuses qui se manifestaient dans un contexte psychique particulier.

Les accidents vasculaires cérébraux s'accompagnent très souvent d'altérations du psychisme et ce phénomène pouvait certainement être tenu pour partie responsable de l'attitude de ces malades. La réalité des sensations douloureuses subjectives n'était pas douteuse par ailleurs.

Mais il s'agissait de malades relativement jeunes qui s'étaient appliqués à leur rééducation avec acharnement, qui avaient d'ailleurs récupéré de façon satisfaisante, et chez qui l'infirmité était mal acceptée, la contrainte physique et l'espoir de nouveaux progrès suscitant chez eux une tension psychique intense.

• OBS. N° 1 : *M. Men... Jean,* 64 ans

Entré le 27 août 1962.

Entre 3 jours après apparition brutale d'une hémiplégie droite avec aphasie. Malade hypertendu. Solurutine. Papavérine et nursing pendant 8 jours. Amorce une récupération. Peu après le début d'une rééducation profitable, agitation, insomnie, vomissements, douleurs au niveau du membre supérieur droit.

Echec du procalmadiol et du Gardénal. On peut reprendre la rééducation après *mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours,* puis 1/2 dose les jours suivants.

Sort le 28 septembre 1962. Bonne récupération. Marche avec une canne. A recouvré l'usage satisfaisant de la parole. Douleur du membre supérieur droit acceptée. Très calme. Rentre chez lui, viendra poursuivre la rééducation à l'hôpital.

• OBS. N° 2 : *M. Gan... Maurice,* 64 ans

Entré le 4 août 1962.

Hémiplégie gauche brutalement apparue la veille, non proportionnelle, chez un hypertendu.

Solurutine, papavérine et nursing pendant 8 jours. Amorce sa récupération, puis présente brutalement agitation, insomnie, douleurs au niveau de son membre supérieur gauche (qui ne récupérera pas) accompagnées de troubles trophiques et d'œdème.

Echec du procalmadiol. *Mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours* et 1/2 dose les jours suivants procure le retour au calme et permet la mécanothérapie.

Sort le 4 septembre 1962, marche avec une canne, les douleurs du membre supérieur sont tolérées, poursuivra sa rééducation à titre de malade externe.

- OBS. N° 3 : *M. Lal... Robert,* 65 ans

Entré le 8 août 1962.

Hémiplégie gauche brutalement apparue ce jour chez un malade hypertendu amputé de la jambe droite (blessure de guerre).

Solurutine, papavérine et nursing pendant 8 jours. Récupérera presque totalement ses paralysies, mais la rééducation doit être interrompue à cause de l'apparition de douleurs au niveau du membre inférieur gauche. Développe conjointement des troubles du comportement sévères.

Mécloqualone 0,45 g par jour à dose filée pendant 8 jours et 1/2 dose les jours suivants amène la disparition des troubles psychiques et permet la reprise de la mécanothérapie.

Sort le 4 septembre 1962. Assez bon état, se déplace avec ses béquilles.

CONCLUSION

Ces 3 cas ont semblé intéressants pour les raisons que nous rappelons : hémiplégie récente avec récupération notable, accompagnée de phénomènes douloureux d'apparition précoce, semble-t-il, dans un contexte psychique particulier, compte tenu de ce qui revenait à l'accident cérébral : refus de l'infirmité, lutte pour la surmonter entraînant une agitation sévère.

Après échec des sédogènes courants (dans 2 cas), la mécloqualone a fait tomber rapidement la tension psychique de ces sujets et, en les ramenant au calme, a permis un travail de rééducation plus utile autorisant un plus grand espoir de récupération.

Traitement parfaitement toléré sans troubles digestifs, réactions allergiques, altération de la numération globulaire et de la formule sanguine.

Pour conclure

Par une situation de fait privilégiée et par les facilités que nous avons eues grâce à la bienveillance du Médecin-Chef du Service de Médecine de l'Hôpital de Lagny que nous assurons ici de notre reconnaissance et de notre gratitude, nous avons pu recueillir un grand nombre d'observations concernant l'action de la mécloqualone en pathologie générale. Il n'en figure ici qu'une partie : l'énumération en deviendrait d'ailleurs fastidieuse.

De toute façon, nous avons choisi de classer ces observations par familles de cas cliniques ou indications thérapeutiques, d'où les cas qui semblaient peu démonstratifs ont été systématiquement écartés. C'est-à-dire ceux où les résultats étaient excellents, mais où la cure des affections qui suscitaient la douleur ou les phénomènes psychiques pouvait être suffisante à en expliquer la guérison, ou encore les cas où la mécloqualone était utilisée conjointement à des médications auxquelles on pouvait attribuer une activité concurrente.

La difficulté d'interprétation des résultats cliniques constituant sans doute l'écueil majeur à l'étude honnête d'une substance qui s'adresse en somme ici à des phénomènes d'accompagnement de processus morbides, certainement capables de majorer ou de prolonger ces derniers, mais si étroitement liés à eux, qu'il est impossible de les délimiter exactement.

Donc, après ce choix, nous avons abandonné les indications qui n'étaient illustrées que par un nombre trop restreint d'observations. Le rythme des entrées dans le Service ne permettant pas d'illustrer valablement toutes les indications d'un sédogène tel la mécloqualone.

Mais outre les cas qui figurent dans ce travail, la mécloqualone a été administrée à d'autres malades souffrant d'affections organiques ou fonctionnelles diverses telles que : affections neurologiques, cardio-vasculaires, digestives, rénales, hépatiques, respiratoires, gynécologiques. L'administration de mécloqualone à dose moyenne leur a apporté, par son action sédogène, une amélioration notable en supprimant les phénomènes psychiques et neuro-végétatifs associés, ou la guérison quand ces derniers étaient les seuls responsables.

En aucun cas, il n'est apparu au cours de cette expérimentation de troubles digestifs, de réactions allergiques, d'altération de la numération globulaire et de la formule sanguine.

ACTIVITE SEDOGENE EN PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE

Monsieur le Docteur CORRE, Médecin-Chef du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital de Lagny, a bien voulu autoriser une expérimentation clinique de la mécloqualone sur quelques-uns de ses malades.

Nous avons trouvé dans son Service, auprès de lui, auprès du Docteur HULIN et de leurs collaborateurs, un accueil chaleureux, un intérêt pour nos préoccupations et une aide pour notre travail dont nous les remercions bien vivement. Nous leur sommes d'autant plus reconnaissant que nous avons certainement perturbé le cours de traitements bien codifiés et que nous avons donné un surcroît de travail notable au personnel pour nous livrer à nos essais.

Le Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital de Lagny est un Service moderne qui a ouvert ses portes au début de l'année 1962. C'est un Service d'entrées, c'est-à-dire qu'il admet tous les épisodes psychiatriques aigus d'une circonscription très vaste, plus étendue que la circonscription sanitaire de l'Hôpital où il se situe.

Si nous avons bien compris l'esprit qui préside à la marche de ce Service, c'est un centre de diagnostic où les malades sont retenus le moins longtemps possible. Ils sont observés, traités. Ceux qui sont récupérables sont rendus à la vie sociale sous le couvert d'une surveillance étroite exercée par un réseau de dispensaires contrôlés par le Service. Ceux qui sont réputés incurables sont dirigés vers des établissements spécialisés.

Tout ceci fait pressentir les difficultés qui se sont élevées pour pratiquer l'expérimentation de notre produit.

En effet, notre propos n'était pas de traiter par la mécloqualone (et il aurait fallu que ce soit par la mécloqualone seule) les psychoses graves dans leur phase aiguë, mais d'utiliser son pouvoir sédogène chez des malades dont la crise était jugulée pour apaiser leur fond d'anxiété ou d'agressivité, et surtout de comparer ce pouvoir sédogène à celui que développent d'autres corps de la même catégorie.

Grâce à l'aide des Médecins du Service qui ont guidé notre démarche, nous avons donc pu administrer la mécloqualone à des malades dont l'affection psychique était réputée justiciable d'une médication sédogène. Il s'agissait de malades dans la deuxième phase de leur traitement tous abordables, souvent libres dans l'enceinte du Service et chez qui la mécloqualone était substituée aux médications sédogènes habituelles du Service.

La mécloqualone était employée seule chaque fois que c'était possible (car ces malades sont souvent soumis à l'action synergique de plusieurs médicaments).

Comme pour l'expérimentation du pouvoir hypnogène, les résultats étaient soumis à l'appréciation du personnel infirmier qualifié qui s'est prêté à ce rôle avec une complisance à laquelle nous avons été particulièrement sensible.

Les cas sur lesquels a porté l'épreuve étaient les suivants :

- Numéro 1 : *Mme Dur... Pierrette,* 27 ans.
  Troubles caractériels très marqués, hyperémotivité, neurotonie.

- Numéro 2 : *Mlle Bau... Madeleine,* 52 ans.
  Mélancolie anxieuse à nombreuses rechutes.

- Numéro 3 : *Mme Blo... Germaine,* 70 ans.
  Troubles de la mémoire, déficit intellectuel progressif depuis 5 ans. Fabulation incohérente. Agitation à paroxysme nocturne.

- Numéro 4 : *Mme Que... Estelle,* 67 ans.
  Délire de persécution depuis quelques mois. Anxiété. Insomnie. Conservation d'un fond mental suffisant.

- Numéro 5 : *Mlle Per... Suzanne,* 23 ans.
  Etat névropathique à composante hystéroïde. Tremblements, troubles de la marche, crises fréquentes depuis un an. Pas de perte de connaissance ; bien orientée.

- Numéro 6 : *Mlle Pac... Paulette,* 26 ans
  Timidité, anxiété, instabilité, manie de la persécution. Sentiment d'infériorité très vif. Entrée dans le service pour épisode d'agitation avec euphorie, insomnie.

- Numéro 7 : *Mme Jac... Emilienne,* 47 ans
  Déficit intellectuel modéré d'origine éthylique, bonne conservation des notions anciennes. Bien orientée. Episode confusionnel récent avec agitation, insomnie.

- Numéro 8 : *Mme Bie... Emilienne,* 60 ans.
  Dépression névrotique avec troubles du sommeil, inquiétudes, hypochondrie. Episode d'agitation aigu avec idées de suicide (hérédité de suicide).

- Numéro 9 : *Mme Bau... Marie,* 73 ans.
  Psychose hallucinatoire chronique.

- Numéro 10 : *Mme Ede... Denise,* 33 ans.
  Troubles caractériels marqués. Fugues ; instabilité. Fabulation.

- Numéro 11 : *M. Gou... Bernard,* 17 ans.
  Traumatisme du crâne il y a un an. Trépanation. Perturbations électriques dans la région du volet. Parésie résiduelle du membre supérieur gauche. Enfant caractériel, agressif. Hospitalisé pour bouffée délirante avec voies de fait.

La posologie adoptée était la suivante :

— 0,30 g à 0,45 g à dose filée dans la journée : thérapeutique sédative ;

— 0,30 g à 0,60 g en une seule prise le soir : thérapeutique hypnotique dont tous ces malades étaient justiciables au plus haut point.

Les résultats étaient appréciés dans les trois domaines suivants :

— insomnie ;

— anxiété ;

— instabilité psycho-motrice.

Ils étaient notés quotidiennement et la moyenne des résultats ainsi enregistrés était définie à la fin d'une période de traitement de 5 jours. L'expérimentation a été menée pendant 15 jours consécutifs.

La notation a été définie de la façon suivante :

— 0 en cas d'échec ;

— + en cas de résultat notable ;

— ++ en cas de bon résultat.

L'appréciation des effets thérapeutiques n'a d'ailleurs soulevé aucune difficulté. Les résultats se sont manifestés d'emblée et se sont montrés durables quels qu'ils aient été. (Voir tableau des résultats page 44.)

Tenant compte de l'avis des médecins du Service, cette expérimentation appelle les commentaires suivants.

1) *En ce qui concerne les échecs :*

— Sur 11 cas traités, on note 3 échecs complets. L'un d'eux, le *n° 9,* est facilement explicable. Il s'agissait d'une psychose halluci-

natoire chronique qui s'était avérée rebelle à toutes les thérapeutiques. Deux autres, le *n° 1* et le *n° 10,* tous deux troubles caractériels marqués, n'ont pas réagi au traitement (pas plus qu'ils n'avaient réagi aux traitements antérieurs), nous considérons cependant que ce sont des échecs.

2) *En ce qui concerne les résultats favorables :*

— La récupération du sommeil, très importante chez ces malades, a été observée de façon formelle, nettement meilleure qu'avec les thérapeutiques hypnotiques que les malades recevaient antérieurement.

Notons au passage que les doses étaient supérieures à celles qui avaient été administrées en pathologie générale. Ce qui appuie l'hypothèse que nous avons alors exprimée de l'éventualité d'un pourcentage de réussites encore meilleur en augmentant les doses.

— L'effet sur l'anxiété et l'instabilité psycho-motrice a été satisfaisant, toujours égal, souvent supérieur à celui qui était obtenu avec les thérapeutiques sédatives que les malades recevaient antérieurement.

POUR CONCLURE

Malgré l'intérêt de ces essais thérapeutiques, il ne nous a pas été possible, étant étranger au Service, de les multiplier autant que nous aurions voulu.

Cette expérimentation a donc porté sur un nombre de cas trop restreint pour en tirer des conclusions définitives.

Il s'en dégage cependant l'impression que la mécloqualone peut être considérée comme *un excellent hypnotique ;* qu'à des doses supérieures à celles que nous avons administrées précédemment, elle a donné de très bons résultats dans un domaine où la récupération du sommeil est capitale et particulièrement difficile à obtenir. Son activité sédogène s'est ici manifestée de façon très encourageante, mettant d'emblée la mécloqualone sur un plan d'égalité avec les autres médications sédogènes connues jusqu'ici.

Il faut toutefois admettre que ses indications semblent se limiter, pour les doses employées, aux états névropathiques.

Notons enfin qu'au cours de cette expérimentation, aucun trouble digestif, allergique ou hématologique n'a été observé.

Nom Début du traitement Dose	Insomnie			Anxiété			Instabilité psychomotrice			Résultats globaux
	5 j	*5 j*	*5 j*	*5 j*	*5 j*	*5 j*	*5 j*	*5 j*	*5 j*	
N° 1 : Mme Dur... 6-4-1962 1/2 C × 3 + 2 le soir	0	0	0	0	0	0				Après échec d'autres médications, résultats également nuls. Quitte le Service le 12 juin 1962.
N° 2 : Mlle Bau... 6-4-1962 1/2 C × 3 + 1 le soir	++	++	++	+	+	+	+	+	+	Très améliorée, plus rapidement qu'aux épisodes précédents. Stabilisée avec 1/2 dose de largactil associée.
N° 3 : Mme Blo... 6-4-1962 1/2 C × 3 + 1 le soir	++	++	++	+	+	+	+	+	+	Très améliorée, surtout l'insomnie après échec de l'Immé-noctal-Eunoctal.
N° 4 : Mme Que... 6-4-1962 1/2 C × 2 + 1 le soir	++	++	++	+	+	+	+	+	+	Très améliorée sans autre médication.
N° 5 : Mlle Per...	++	++	++	++	++	++	++	++	++	Très améliorée : activité ; instabilité ; conversation et in-

N° 6 : Mlle Pac... 6-4-1962 1/2 C × 3	++	++	++	+	+	+	+	+	+	Très améliorée, surtout l'insomnie sans autre médication.
N° 7 : Mme Jac... 6-4-1962 1/2 C × 3	++	++	++	+	+	+	+	+	+	Toujours confuse, mais diminution de l'anxiété. Bonne humeur. Insomnie très améliorée.
N° 8 : Mme Bie... 6-4-1962 1/2 C × 2 + 1 le soir	±	±	±	+	+	+	+	+	+	En association avec insulinothérapie, plus calme, plus confiante.
N° 9 : Mme Bau... 10-4-1962 1/2 C × 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Aucun effet.
N° 10 : Mme Ede... 10-4-1962 1/2 C × 3 + 2 le soir	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Echec, après d'autres médications sédogènes.
N° 11 : M. Gou... 10-4-1962 1/2 C × 3 + 1 le soir	++	++	++	+	+	+	+	+	+	Très amélioré. Plus calme, plus confiant.

CONCLUSION

Avant de tirer la conclusion générale de ce travail, nous pensons qu'il n'est pas inutile d'en faire la critique avec toute l'objectivité souhaitable.

L'expérimentation clinique de la mécloqualone a donc porté sur diverses catégories de malades hospitalisés à l'Hôpital de Lagny pendant une période de sept mois, d'avril à octobre 1962.

Les deux effets thérapeutiques qu'on pouvait en attendre ont été exploités : effet hypnogène et effet sédogène.

L'expérimentation a été menée avec le plus de soin possible. Nous nous sommes appliqué à en définir exactement les modalités.

Nous avons apporté à l'interprétation des résultats toute la rigueur souhaitable, faisant toutes les réserves que nous avons cru nécessaires.

Toutefois, il faut constater qu'ayant eu l'ambition d'exploiter au maximum les propriétés de ce corps nouveau avec des moyens forcément limités, nous avons été sollicité dans trop de directions pour aller au bout de chacune d'elles.

C'est ainsi que les indications thérapeutiques que nous avons reconnues ne sont certainement pas illustrées de suffisamment d'observations cliniques pour être complètement démonstratives.

De même, la durée de cette expérimentation peut prêter à critique. Nous savons qu'il faut un long délai pour reconnaître tous les effets d'une thérapeutique nouvelle, les limites de son efficacité, ses inconvénients, ses risques, ses incidents.

Enfin, nous savons que malgré toutes les précautions dont nous avons fait état, les résultats que nous avançons sont sujets à discussion. Pour apprécier l'activité d'un corps dont l'action s'exerce sur des fonctions aussi originales que l'humeur ou le sommeil, il faut tenir compte de tant de facteurs annexes, externes et internes, qu'il semble

difficile de s'y soustraire. A cet égard, nous avons regretté pendant toute la durée de ce travail de ne pas avoir les moyens d'utiliser la méthode des placebos.

Si imparfait qu'il soit, cet exposé doit apporter un certain nombre de données positives concernant la mécloqualone.

• Son action hypnogène semble excellente. C'est elle qui apparaît le plus nettement démontrée.

A des doses réellement faibles pour le coefficient thérapeutique de la mécloqualone, elle s'est manifestée dans un nombre de cas très élevés au cours de cette expérimentation, en pathologie générale et en pathologie psychiatrique où les troubles du sommeil revêtent une très grande importance.

Elle s'est exercée souvent après échec de thérapeutiques à visée semblable. Elle a procuré un sommeil d'une très bonne qualité et n'a été accompagnée d'aucun effet secondaire. En particulier, d'aucune phase d'excitation préalable et d'aucune sensation désagréable au réveil. La mécloqualone se classe ainsi à la tête des médications hypnotiques actuelles.

• Son action sédogène, pour être moins nettement définie, apparaît également très bonne.

a) *En pathologie générale,* elle s'est avérée capable, en ne citant que les indications qui ont été illustrées par suffisamment de cas cliniques :

— d'apaiser l'hyperexcitabilité ;
— de calmer les états d'agitation ;
— de réduire la tension psychique,
créés ou entretenus par l'intoxication éthylique, les troubles respiratoires, les séquelles d'hémiplégie ;
— d'améliorer les précordialgies et les dyspnées où le facteur central était en cause.

b) *En pathologie psychiatrique,* où les cliniciens manifestent un scepticisme bien compréhensible à l'égard de sédatifs irrégulièrement actifs et limités à la thérapeutique de quelques états névrotiques, un essai malheureusement trop bref a permis de mettre en évidence un effet sédatif et anxiolytique rapide et durable sur une série de malades porteurs d'affections névropathiques diverses, graves et souvent rebelles aux thérapeutiques courantes.

La mécloqualone semble donc devoir prendre une place de choix dans ce domaine également.

Il faut noter enfin que pour cette expérimentation clinique de la mécloqualone dont nous croyons pouvoir dire qu'elle est la première, nous avons utilisé des doses très faibles, ce qui laisse prévoir pour l'avenir des résultats encore plus démonstratifs.

A la posologie adoptée, la tolérance de la mécloqualone ne semble pas devoir prêter à critique. Son utilisation n'a fait apparaître aucun phénomène secondaire fâcheux. On n'a observé en particulier aucun trouble cutané allergique, aucun trouble digestif. Ni par ailleurs, aucune modification tensionnelle, sanguine ou rénale.

La mécloqualone semble donc promise à un avenir brillant dans le traitement de l'insomnie, spécialement quand elle se manifeste sur un fond psychique d'anxiété ou d'instabilité.

Quant à son action sédative et anxiolytique, sa réalité et sa valeur la situent d'emblée au niveau des meilleures médications de la même classe connues jusqu'ici, ses limites restant à préciser.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MICHAUX

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

TABLE DES MATIÈRES

Propriétés physico-chimiques de la mécloqualone 13

Propriétés pharmacologiques de la mécloqualone 15

Activité hypnogène de la mécloqualone 20

Activité sédogène de la mécloqualone 26

— *La mécloqualone et les troubles psycho-moteurs d'origine éthylique* . . 27

— *Mécloqualone et pathologie respiratoire* 31

— *Mécloqualone et pathologie cardio-vasculaire* 33

— *Mécloqualone et les séquelles des hémiplégies* 37

— *Pour conclure* 39

Activité sédogène en pathologie psychiatrique 40

Conclusion 47

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris XIV^e^